

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 226

ETUDE
DE
L'ACTION DU FER
Sur les Capsules surrénales

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 5 Juin 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GEORGES PALAFER

MÉDECIN AIDE-MAJOR

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né le 4 septembre 1893, à Marseille



CHALON-SUR-SAONE

Imprimerie Commerciale et Industrielle, 7, rue des Tonneliers

—
1920

ÉTUDE
DE
L'ACTION DU FER
Sur les Capsules surrénales

ETUDE
DE
L'ACTION DU FER

Sur les Capsules surrénales



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 5 Juin 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GEORGES PALAFER

MÉDECIN AIDE-MAJOR

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né le 4 septembre 1893, à Marseille.



CHALON-SUR-SAONE

Imprimerie Commerciale et Industrielle, 7, rue des Tonneliers

—
1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. LEPINE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, GAZENEUVE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales	FABRE
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LEPINE (J.)
Chimie biologique	WEILL
Chimie organique et Toxicologie	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Patologie et Thérapeutiques générales	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée	MOURIQUAND
Médecine légale	PIAVOT
Hygiène	X...
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx	MM. LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	X...	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	X....,	—
Déontologie et médecine professionnelle	X....,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	BRETIN	SAVY	BONNAMOUR, char-
COMMANDEUR	LERICHE	FROMENT	gé des fonctions
NEVEU-LEMAIRE	THEVENOT (Léon)	THEVENOT Lucien	SARVONAT id.
LAROYENNE	TAVERNIER	PIÉRY	FAVRE id.
VORON	CADE	COTTE	GRAVIER id.
NOGIER	GUILLEMARD	DUROUX	ROUBIER id.
	GARIN		

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, Président ; COLLET, Assesseur ;
MM. GARIN et PIÉRY, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE .

J'offre ce travail, faible témoignage de ma profonde affection.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A TOUS MES CAMARADES
TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PIC

Pour le grand honneur qu'il nous
a fait en acceptant la présidence de
cette thèse.

A Monsieur le Docteur BONNAMOUR

MÉDECIN DES HOPITAUX

Pour la sollicitude et la bienveil-
lance dont il a toujours fait preuve
à notre égard.

INTRODUCTION

De nombreux auteurs ont étudié les lésions ou les modifications histologiques survenant dans les capsules surrénales de différents animaux, au cours de diverses infections et intoxications expérimentales. Il nous a paru intéressant, sous l'inspiration de M. le Docteur Bonnamour, médecin des Hôpitaux de Lyon, qui les a le premier observées, de rechercher et d'étudier les modifications intimes de ces glandes, non plus sous l'influence de toxines microbiennes ou de toxiques, mais sous celle de certains médicaments, et notamment du fer. Nous essaierons donc de montrer, dans ce travail, que le fer, soit sous forme de sel organique, soit à l'état colloïdal, administré par voie veineuse, et toujours à doses thérapeutiques, possède une action remarquable sur les capsules surrénales, dont il modifie profondément l'aspect histologique.

Nous avons été amené, au cours de certaines expériences, à rechercher et à doser le fer éliminé par les animaux en observation. Cette question a donné lieu à des travaux innombrables, que notre modeste étude n'a pas la prétention ni d'infirmer, ni de confirmer. Nous dirons simplement ce que nous avons remarqué à ce sujet, en indiquant les méthodes analytiques dont nous nous sommes servi.

Dans une première partie, nous décrirons donc les expériences faites par le Docteur Bonnamour, et celles que nous

avons faites personnellement. Dans une seconde partie, nous étudierons les modifications observées dans les capsules surrénales des animaux sacrifiés, après une série d'injections ferrugineuses, et enfin, dans une troisième partie, nous donnerons notre opinion sur ce qu'il nous paraît découler de ces expériences.

Qu'on nous permette ici de remercier vivement de leur obligeance M. le Docteur Bonnamour, qui a bien voulu mettre le laboratoire de thérapeutique à notre disposition et qui a constamment dirigé nos recherches, et M. Imbert, Docteur en médecine et en pharmacie, pour tous les conseils qu'il nous a donnés.

PREMIERE PARTIE

Voici, tout d'abord, les expériences faites par le Docteur Bonnamour, et qui ont attiré son attention sur l'action spéciale du fer sur les capsules surrénales :

I. — Un lapin (L^1) reçoit douze injections intraveineuses de 2 gouttes de la solution d'adrénaline au millième, puis 25 centigrammes de citrate de fer ammoniacal dissous dans 2 cc³ d'eau. Aucun phénomène d'intolérance.

II. — Un lapin (L^2) reçoit dix injections intraveineuses de 3 gouttes de la solution d'adrénaline au millième, et de 50 centigrammes de citrate de fer ammoniacal dissous dans 2 cc³ d'eau. Pas d'intolérance. (5 grammes de sel en tout.)

III. — Un lapin (L^3) reçoit douze injections intraveineuses de 3 gouttes de la solution d'adrénaline au millième et de 50 centigrammes de citrate de fer ammoniacal (soit 6 grammes de sel en tout). Pas d'intolérance.

IV. — Un lapin (L^4) reçoit dix injections de 4 centigrammes de citrate de fer ammoniacal (soit 24 centigrammes en tout). Pas d'intolérance.

Voici maintenant les expériences que nous avons faites sans adjonction d'adrénaline :

V. — Un lapin (L⁵), pesant 3 kilos 100, ayant dans son sang 4.775.000 hématies par mm³ (comptés à l'hématimètre de Malassez), reçoit, pendant 10 jours consécutifs, une injection intraveineuse quotidienne de 2 cm³ d'une solution de citrate de fer ammoniacal à 2 p. 16, soit 25 centigrammes de sel chaque fois et 2 gr. 50 en tout. Il est nourri, pendant ces dix jours, avec la même quantité de choux (450 gr.), de son (70 gr.) et d'avoine (30 gr.). Les urines et les fèces sont recueillies, pesées et analysées chaque jour. A aucun moment, d'ailleurs, l'animal n'a jamais présenté aucun signe d'intolérance, et nous n'avons jamais trouvé d'élément étranger dans l'urine (albumine, sang, sucre). Le 10^e jour, il pesait 3 kilos 170 et son sang contenait 4.846.000 hématies par mm³. L'animal fut sacrifié le 11^e jour, par ponction de la carotide. Nous avons recherché les quantités de fer contenues dans le foie, la rate et le sang, et voici les chiffres que nous avons trouvés :

Foie : 0,089 % du poids frais.
Rate : 0,092 % du poids frais.
Sang : 0,273 % du poids sec

Voici, à titre de comparaison, la teneur *moyenne* en fer de ces organes, chez le lapin, d'après quelques auteurs :

Foie : 0,045 % du poids frais (Lapicque).
— 0,09 % du poids sec (Zaleski).
Rate : 0,0039 % du poids frais (Lapicque).
Sang : 0,21 % du poids sec (Zaleski).

Ces chiffres ne sont, d'ailleurs, que des moyennes très approximatives, car, d'après Lapicque lui-même, il est

impossible d'obtenir, pour le foie surtout, une moyenne à peu près exacte, la quantité de fer contenue pouvant osciller, à l'état normal, entre 45 et 100 dix-millièmes du poids frais. Pour la rate, certains auteurs, comme Nasse, ont trouvé jusqu'à 5 % du poids sec. Mais, pour ce dernier organe, il faut tenir compte, dans les dosages, de la quantité de sang qu'il contient, car il est à peu près impossible de l'en débarrasser complètement.

L'élimination du fer par les fèces, qui était, la veille de la première injection, de 18 milligrammes, oscilla pendant les dix jours entre 2 et 6 centigrammes. Voici comment ont été faites nos analyses :

Pour les fèces et le sang, réduction en cendres et calcination, à l'air, poussée le plus loin possible — puis, pour les cendres obtenues ou pour les fragments d'organes (lavés très soigneusement pour obtenir la disparition aussi complète que possible du sang), minéralisation par le mélange azoto-sulfurique ; réduction des sels ferriques à l'état de sels ferreux par le zinc et dosage à l'aide d'une solution titrée et fraîche de permanganate de potasse N/100, dont 1 cm³ correspond à 0 gr. 00056 de fer métallique. Nous avons puisé les renseignements nécessaires dans Morel (Traité de technique chimique), et Moreau (Thèse de Lyon, 1901). Ces analyses ne sont pas, sans doute, d'une précision absolue, mais elles suffisent pour saisir *comparativement* les variations de l'élimination intestinale du métal pendant les expériences.

Nous voyons, en effet, que la quantité de fer contenue dans les fèces fut, à certains moments, 5 fois plus forte que le premier jour. L'urine dut servir également à éliminer une partie du métal, car elle prit, dès la première injection,

une coloration bière brune qui persista jusqu'à la fin. Nous avons pu, d'ailleurs, y déceler du fer, mais sans pouvoir le doser. On constate aussi une richesse en fer plus considérable qu'à l'état normal, dans le foie, la rate et le sang de l'animal.

Voici un tableau qui fera saisir, mieux que toute description, tout ce que nous venons de dire :

JOURS	Avant les injections	1 ^{re} inj.	2 ^e inj.	3 ^e inj.	4 ^e inj.	5 ^e inj.	6 ^e inj.	7 ^e inj.	8 ^e inj.	9 ^e inj.	10 ^e injection
Poids de l'animal	3 k. 100										3 k. 170
Nombre d'hématies par m/m ³	4 775.000										4.845.000
Quantité d'urine émise	210	200	300	250	250	220	240	260	230	270	290
Eléments anormaux de l'urine		Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	
Quantité de fèces	55	50	60	75	100	150	85	75	70	70	75
Teneur en Fe des fèces	0 gr. 048	0.046			0.069	0.037	0.029	0.043	0.039		0.041

VI. — Un lapin (L⁶), pesant 2 kilos 960, ayant dans son sang 4.972.000 hématies par mm³, reçoit, pendant 10 jours consécutifs, une injection intraveineuse de 2 cm³ d'électromartiol Clin. Il est nourri avec la même quantité d'aliments que le précédent. Ses urines et ses fèces sont également recueillies et analysées régulièrement. Il n'a, de même, jamais présenté de signes d'intoxication, ni aucun élément pathologique dans l'urine. Voici, d'ailleurs, un tableau semblable au précédent :

JOURS	Avant les injections	1 ^{re} inj.	2 ^e inj.	3 ^e inj.	4 ^e inj.	5 ^e inj.	6 ^e inj.	7 ^e inj.	8 ^e inj.	9 ^e inj.	10 ^e injection
Poids de l'animal	2 k. 960										2 k. 995
Nombre d'hématies par m/m 3	4.972.000										5.010.000
Quantité d'urine émise	260	390	350	340	275	450	270	390	290	430	380
Éléments anormaux	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	
Quantité de fèces	40	65	75	85	55	50	70	70	75	55	65
Teneur en Fe des fèces	0.013	0.017		0.027	0.019	0.018	0.012			0.022	0.014

On note ici, comme pour l'animal précédent, un peu de diarrhée les premiers jours, mais, en plus, une polyurie manifeste et sans la couleur foncée de l'urine de L⁵. L'animal pesait, le 10^e jour, 2 kilos 995, et le nombre de globules rouges s'était notablement accru. Voici, d'autre part, la teneur en fer de ses organes :

Foie : 0,038 % du poids frais.
Rate : 0,087 % —
Sang : 0,24 % du poids sec.

L'élimination intestinale du métal ne semble pas avoir subi de variations notables pendant la durée des injections.

VII.— Un lapin (L⁷), pesant, le premier jour, 2 kilos 530, ayant dans son sang 4.720.000 hématies par mm³, reçoit, pendant 9 jours, une injection intraveineuse quotidienne de 2 cm³ d'une solution de tartrate ferrico-potassique à 1 p. 20, soit 10 centigrammes de sel tous les jours. Il est nourri de la même façon que L⁵ et L⁶ ; mais, dès la

première injection, présente des signes d'intoxication : dyspnée, fièvre, ne mange qu'extrêmement peu et de moins en moins ; vers le 6^e jour apparut de l'oligurie, qui aboutit à l'anurie, et l'animal mourut le 10^e jour. L'urine contenait de grosses quantités d'albumine dès le 3^e jour et avait la même couleur brune que celle de L⁵ :

JOURS	Avant les injections	1 ^{re} inj.	2 ^e inj.	3 ^e inj.	4 ^e inj.	5 ^e inj.	6 ^e inj.	7 ^e inj.	8 ^e inj.	9 ^e inj.	10 ^e injection
Poids de l'animal	2 k. 530									2 k. 520	
Quantité d'urine émise	490	425	475	470	60	25	45	7	Néant	Néant	Mort
Eléments anormaux				Albu- mine	Albu- mine	Albu- mine	Albu- mine	Albu- mine			
Quantité de fèces	50	45	40	20	7	42	8	5	Néant	Néant	
Teneur des fèces en Fe	0.021	0.037		0.049		0.03					

Son autopsie fut faite 12 heures environ après sa mort, et voici ce que nous avons trouvé dans ses organes, au point de vue de leur richesse en fer :

Foie : 0,193 % du poids frais.
Rate : 0,098 % —

Donc, grosse quantité de métal dans ces deux tissus, ce qui s'explique assez bien, étant donné la petite quantité de fèces émises journellement, et bien que celles-ci fussent très riches en fer.

En résumé, sauf pour ce dernier animal, tolérance parfaite pour les injections intraveineuses de citrate de fer ; accroissement sensible du nombre des globules rouges et du poids de l'animal (pour L⁵ et L⁶ pesés au début et à la fin).

DEUXIÈME PARTIE

Nous allons maintenant décrire les modifications que l'on observe dans les capsules surrénales des animaux ainsi traités. Les coupes ont toutes été faites suivant une même méthode : fixation par le liquide de Bonin et coloration à l'hématéine-éosine. Nous allons rappeler, tout d'abord, l'anatomie microscopique normale de ces glandes chez le lapin :

Comme chez tous les mammifères, on trouve, dans les surrénales du lapin, deux substances nettement distinctes, la corticale et la médullaire, la première envoyant parfois de petits prolongements dans la seconde, toujours cependant facilement reconnaissables, grâce à leur coloration différente. La *substance corticale* comprend trois zones, qui sont, en allant de dehors en dedans :

La *zone externe* (*zone des arcs* de Renaut, *zone glomérulée*), constituée par des cordons cellulaires composés de cellules régulières, à noyau central arrondi ;

La *zone moyenne* (*zone fasciculée*), constituée par des cordons disposés en travées, qui convergent vers la moelle, et unis aux précédents par des cellules « aplaties transversalement, disposées en croissants, dont la convexité regarde la capsule conjonctive » (Gottschau, in Bonnamour, thèse de Lyon, 1905). Les cellules de cette zone ont un aspect spongieux, alvéolaire, plus ou moins apparent, qui existe

aussi, quoique d'une façon moins nette, dans les zones externe et interne ;

La zone *interne* (*zone réticulée*), où les cordons cellulaires sont anastomosés dans tous les sens. Les cellules qui les composent sont semblables aux précédentes avec un noyau central arrondi ou très légèrement ovalaire.

La *substance médullaire* est formée de cordons plus ou moins entremêlés, composés de cellules polyédriques claires, à protoplasma dense, à noyau central également arrondi.

A l'état normal, on n'observe pas de figures de karyokinèse, ni dans la moelle, ni dans la substance corticale (parfois cependant, mais rarement et en petit nombre, dans la zone glomérulée).

Voyons maintenant quelles sont les modifications observées dans les glandes, chez les animaux ayant reçu des injections ferrugineuses.

L¹. — Ce qui frappe, tout d'abord, c'est une vacuolisation très intense du protoplasma de toutes les cellules corticales, avec des déformations nucléaires considérables dans les deux substances. On observe également une dilatation très nette des capillaires de la glande, et de nombreuses figures de karyokinèse, surtout abondantes dans la zone externe de la corticale.

L². — Même spongiosité très apparente de toute la substance corticale et même dilatation capillaire ; surtout réaction extraordinaire de la médullaire, dont tous les noyaux présentent des déformations : les uns sont en lunules, d'autres en croissants plus effilés ; d'autres sont comme crénelés ; certains, enfin, ont une forme très allongée. Le protoplasma qui entoure ces noyaux est nettement

plus dense et plus granuleux que le reste de la cellule. On observe également quelques figures de karyokinèse dans la zone externe de la corticale.

L³. — Mêmes phénomènes, avec peut-être une réaction un peu moins prononcée de la substance médullaire.

L⁴. — Vacuolisation intense du protoplasma cortical. Dilatation capillaire très marquée, nombreuses figures de karyokinèse dans la substance corticale, et réaction considérable de la médullaire, dont tous les noyaux présentent des formes variables : en croissant, en baguette ou dentelés.

L⁵. — Poids de la capsule surrénale : douze centigrammes. Vacuolisation prononcée de la substance corticale et dilatation intense des capillaires. Quelques déformations nucléaires dans les deux substances. Protoplasma médullaire très granuleux.

Le foie, la rate, le rein, le corps thyroïde sont normaux. On décèle, à l'aide du sulfure d'ammonium, de nombreuses granulations ferrugineuses dans le foie et la rate.

L⁶. — Poids de la glande : treize centigrammes. Vacuolisation très intense du protoplasma cortical, qui présente absolument l'aspect d'un réseau de mailles fines comme distendues. Déformations nucléaires surtout nombreuses dans la zone externe de la substance corticale et dans la moelle. Dilatation capillaire très marquée. Protoplasma médullaire granuleux.

Rien dans les autres tissus (foie, rate, rein...).

L⁷. — Capsule surrénale considérablement hypertrophiée (50 centigrammes). On note, entre les zones externe et moyenne de la corticale, un véritable abcès caséux, sans cellules géantes, contenant par places des débris de noyaux, et semblant isolé du reste du parenchyme par une capsule

fibreuse. La substance corticale est criblée de petits îlots de protoplasme dégénéré ou fondu. Entre ces îlots, toutes les cellules encore intactes possèdent des noyaux considérablement déformés. La substance médullaire a presque entièrement disparu. Mais il est difficile, dans ce dernier cas, de faire la part de ce qui revient aux lésions cadavériques, l'autopsie de l'animal n'ayant été faite que douze heures après sa mort.

Dans le rein, très congestionné, lésions de néphrite intense. L'épithélium des tubes contournés est tuméfié et desquamé.

Le foie présente des points de dégénérescence épithéliale et, par endroits, les cellules sont dissociées. On peut y déceler de très nombreuses granulations ferrugineuses.

Pas de lésions microscopiques de la rate.

TROISIÈME PARTIE

Nous voyons donc que les capsules surrénales des animaux ayant reçu des injections ferrugineuses nous présentent *toutes* des modifications considérables de leur structure intime, que l'on peut résumer ainsi : aspect spongieux intense du protoplasme cortical ; déformations nucléaires dans les deux substances ; dilatation capillaire et, enfin, apparition de figures de karyokinèse plus ou moins nombreuses, qui, nous l'avons dit, n'apparaissent jamais ou presque jamais dans des glandes normales.

Le fer semble donc posséder une action spéciale sur les capsules surrénales. Mais les modifications observées sont-elles bien dues au métal ? Dans les premières expériences, notamment (L¹, L², L³), l'adrénaline n'a-t-elle pu provoquer une réaction glandulaire ? Injectée seule, et même pendant très longtemps (70 jours, dans une expérience), elle ne provoqua aucune modification histologique dans la glande ; injectée en même temps que d'autres substances (chlorure de calcium, iodure de potassium...), elle ne provoqua non plus aucune réaction ; ces substances injectées seules ne donnent lieu à aucun phénomène semblable (expériences inédites de Bonnamour). Nous pouvons donc bien attribuer au fer les modifications observées ; qu'il soit à l'état colloïdal ou à l'état de sel organique, avec ou sans adrénaline, sa présence est nécessaire et suffisante pour les faire apparaître.

Est-ce à dire qu'on ne rencontre de semblables modifications que dans ce cas-là ? Ou, au contraire, peut-on les observer dans d'autres circonstances, physiologiques ou pathologiques ? Il nous serait alors plus facile, évidemment, de les interpréter. Nous allons essayer de montrer qu'elles sont, en tous points, comparables à celles qu'on observe dans les capsules surrénales, quand celles-ci ont un travail exagéré à fournir. Voici, à ce sujet, les observations résumées de quelques auteurs : Guieysse a observé l'augmentation de l'aspect alvéolaire des cellules corticales, après des injections de pilocarpine et chez des femelles en gestation ; Bernard et Bigart, les mêmes phénomènes, après une intoxication légère (arsenic, mercure). Bonnamour a constaté cette même vacuolisation protoplasmique intense, mais accompagnée de nombreuses déformations nucléaires dans les capsules surrénales d'animaux morts d'inanition. Oppenheim, Charvin et Langlois, en enlevant une surrénale à des cobayes, ont constaté, quinze jours environ après l'opération, une hypertrophie considérable de la glande laissée en place, dont le poids arrivait à égaler et même à dépasser les poids réunis de deux surrénales normales. Or, dans cette glande ainsi hypertrophiée, ces auteurs ont observé de nombreuses figures de karyokinèse, des déformations nucléaires et une vacuolisation intense de la substance corticale ; et ces animaux monocapsulés, fait curieux qui avait frappé les expérimentateurs, présentaient aux infections et aux intoxications une résistance plus considérable que des animaux témoins à surrénales normales. Bordier et Bonne, en sacrifiant des cobayes après tétanisation des muscles, ont observé les mêmes modifications. Ainsi donc,

celles-ci se produisent toutes les fois que la glande a un travail exagéré à fournir, sous l'influence d'intoxications exogènes (arsenic, mercure), ou endogènes (jeûne, poisons musculaires). Elles sont la traduction de ce que Bernard et Bigart ont appelé l'*hyperépinéphrie*.

Comment donc le fer, qui produit de semblables modifications, provoquerait-il cette hyperépinéphrie ? La première hypothèse qui nous vient à l'esprit est la suivante : le fer agirait comme les toxiques divers (arsenic, mercure, phosphore), qui, administrés à faible dose, ont la même action sur les surrénales. Cependant, à part le tartrate ferrico-potassique, dont la toxicité avait déjà été reconnue par Hans Meyer et Francis William, toxicité due sans doute à l'élément potassium qu'il renferme, les autres sels organiques ne sont pas toxiques. De nombreux auteurs italiens ont même préconisé et utilisé chez l'homme les injections sous-cutanées de sels de fer. Caselli a pu injecter, chez un homme, dans le tissu cellulaire sous-cutané, un gramme de citrate de fer ammoniacal dissous dans 50 grammes d'eau, sans observer d'accident. Bien au contraire, au bout d'un mois, le poids du sujet s'était accru de 7 kilos et la proportion d'hémoglobine et de globules rouges avait augmenté. Vachetta a injecté, dans le péritoine d'un chien, deux grammes d'albuminate de fer citro-ammoniacal dissous dans 5 grammes d'eau, sans constater aucun signe d'intolérance et avec des résultats semblables à ceux de Caselli chez l'homme. Fleig a pu introduire dans les veines d'un animal, à une vitesse très rapide, jusqu'à 50 centigrammes d'hydrate de fer gélatineux, sans trouble d'aucune sorte. Nous avons nous-même injecté divers sels en solutions concentrées, sans avoir d'accident (malaté,

lactate, peptonate). On peut donc conclure à la non-toxicité des sels de fer, et si certains auteurs, comme Hirschfeld, considéraient ces injections comme douloureuses et inefficaces, ils ne les considéraient pas, du moins, comme dangereuses. Il se peut, d'ailleurs, que, comme presque tous les médicaments, les ferrugineux soient toxiques à doses élevées, mais ces doses n'ont nullement besoin d'être atteintes dans un but thérapeutique. Celles que nous avons employées, dans les expériences décrites, étant relativement minimales, il nous semble qu'on ne peut attribuer les modifications observées à une intoxication, même très légère.

Le fer possède donc bien une action élective sur les glandes surrénales, chez lesquelles il provoque des modifications histologiques semblables à celles qu'on observe dans l'hyperépinéphrie. Pourrait-il y avoir une relation entre celle-ci et les effets thérapeutiques que l'on obtient en administrant des ferrugineux ? Voyons d'abord quels sont ces effets : Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que le fer possède la propriété d'augmenter le nombre des globules rouges et la quantité d'hémoglobine du sang. C'est ensuite un excitant de la nutrition ; sous son influence, les combustions organiques augmentent d'intensité. D'ailleurs, ces deux phénomènes peuvent être liés : la quantité d'hémoglobine et le nombre d'hématies augmentant, la quantité d'oxygène transportée par le sang est plus considérable et les oxydations dans les tissus sont ainsi rendues plus faciles et plus complètes. Ceci pourrait expliquer la superactivité de la substance corticale de la glande surrénale, qui, on le sait, est chargée de détruire les poisons endogènes provenant de l'activité des divers tissus. Mais

le fer possède également la propriété d'élever la tension artérielle ; et, connaissant le rôle de la substance médullaire dans le maintien de celle-ci, on ne voit guère comment la production d'adrénaline pourrait être indirectement exagérée ; ce qui s'expliquerait, au contraire, en supposant une action directe du fer sur tout le parenchyme de la glande, cortical et médullaire.

Cette action directe du métal sur les capsules surrénales pourrait peut-être jeter un peu de lumière sur sa manière d'agir, encore si mystérieuse ; car, si tous les auteurs sont d'accord pour admettre les propriétés hématogène, vasoconstrictive, reconstituante du fer, ils ne le sont plus quant à leur explication. Bunge supposait que l'administration de fer permettait au fer alimentaire une meilleure assimilation ; Cl. Bernard considérait les ferrugineux comme des eupeptiques ; Fiquet comme des oxydases, etc... Partant de cette hypothèse, que les ferrugineux suractiveraient les fonctions surrénales, il serait intéressant de rechercher si la chlorose et les anémies justiciables de cette médication ne seraient pas dues à une insuffisance ou à un trouble quelconque de ces fonctions, trouble qui retentirait sur toutes les autres glandes vasculaires sanguines. En tout cas, l'asthénie musculaire et l'hypotension vasculaire qui accompagnent ces maladies pourraient bien relever d'une insuffisance surrénale primitive, aussi bien que la diminution du nombre d'hématies et de la richesse du sang en hémoglobine, d'une insuffisance secondaire des glandes hématopoïétiques. Cette hypothèse est séduisante, étant donné le synergisme fonctionnel indiscutable, quoique encore mal connu, des glandes vasculaires sanguines, étant donné également cette action si remarquable du fer, qui,

à dose infimes, a une puissance si grande ; ce n'est pas, en effet, dans un apport supplémentaire de métal qu'il faut rechercher l'explication des résultats obtenus par son emploi. On sait aujourd'hui que le fer alimentaire suffit largement aux besoins de l'organisme pour fabriquer la quantité d'hémoglobine qui lui est nécessaire ; et, d'autre part, que cette action sur l'hémoglobine ne lui est pas particulière. « Elle appartient également à tous les autres métaux lourds : cuivre, zinc, nickel ; et Robin a récemment démontré que le mercure, administré aux sujets sains, provoquait une augmentation de l'hémoglobine. » (Martinet : Les médicaments usuels.) Ce dernier fait est intéressant à rapprocher de ce que nous avons vu, à savoir que le mercure, à faibles doses, provoque dans les surrénales des modifications semblables à celles que produit le fer. (Expériences de Bernard et Bigart.)

Peut-être donc cette hyperépiphrie n'est-elle pas étrangère aux remarquables propriétés du fer. Mais comment provoquerait-il celle-ci ? Serait-ce en se fixant, — en partie, tout au moins, — sur le parenchyme glandulaire ? On n'a pu, dans les coupes, déceler des granulations ferrugineuses ; mais il se peut que le métal s'y soit trouvé en combinaison trop stable pour être détruite par les réactifs qui peuvent le déceler dans d'autres tissus. Ce n'est pas non plus, croyons-nous, en tant que toxique. Agirait-il comme un catalyseur, capable, par son seul passage et à doses infimes, d'activer le fonctionnement de certains organes ? Ceci serait plus probable, car une grande partie, sinon la totalité, du fer injecté se dépose immédiatement dans certains tissus (foie, rate), ou s'élimine par l'intestin. D'autre part, le fer colloïdal agit, nous l'avons vu,

aussi bien que le citrate, et cela à doses infinitésimales (5 dixièmes de milligramme environ en tout de fer pour L⁶). Cependant, dans ce cas, on peut se demander si l'électromartiol n'agit pas comme tous les autres ferments métalliques, qui possèdent tous — quel que soit le métal qui entre dans leur composition — la propriété d'activer les échanges et, par conséquent, d'augmenter la production des déchets que doivent détruire les surrénales. D'autres expériences sont nécessaires pour éclaircir ce point ; en tout cas, on peut affirmer que les modifications produites par l'électromartiol sont semblables à celles que produit le citrate de fer.

En résumé, nous ne pouvons que noter cette coïncidence d'une suractivité surrénale avec une hyperglobulie. Bien d'autres expériences doivent être faites, pour mettre cette question au point. Nous nous sommes contenté, dans ce court travail, de poser un problème intéressant, que nous n'avons pas la prétention d'avoir voulu résoudre à l'aide d'un si petit nombre de faits ; mais le temps, malheureusement limité, dont nous disposions, ne nous a pas permis d'étudier ce sujet plus complètement.

CONCLUSIONS

Voici, en tout cas, les faits certains qui peuvent être dégagés de cette étude :

1° Les injections intraveineuses de fer, sous forme de sel organique, sont parfaitement tolérées, sauf celles de tartrate ferrico-potassique, ce sel étant toxique ;

2° Pendant les injections, l'élimination intestinale du métal est considérablement augmentée ;

3° Même à des doses minimes, le fer possède une action indiscutable sur les capsules surrénales, dont il modifie profondément l'aspect histologique ;

4° Les modifications produites sont identiques à celles qui se produisent dans la glande, quand celle-ci est en état d'hyperactivité ;

5° Ces modifications coïncident avec une augmentation du nombre des globules rouges.

VU .

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU :

Le Président de la Thèse,

PIC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 12 Mai 1920.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

NOTA. — Nous n'avons indiqué dans cet index que les ouvrages que nous avons nous-même consulté. Nous renvoyons pour une bibliographie plus complète aux articles de :

RICHET in Dictionnaire de Physiologie.

OPPENHEIM (Robert). Thèse de Paris, 1902.

BARDIER et BONNE. — Modifications produites dans les Capsules Surrénales par la tétanisation des muscles (*Bulletin de la Société de Biologie*, 14 mars 1903).

BERNARD et BIGARD. — Étude Anatomo-Pathologique des Capsules Surrénales dans quelques intoxications expérimentales (*Bulletin de la Société de Biologie*, 8 nov. et 5 déc. 1902) (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, nov. 1902)

BONNAMOUR. — Étude Histologique des phénomènes de sécrétion des Capsules Surrénales chez les mammifères (*Thèse de Lyon*, 1905).

CHARRIN et LANGLOIS. — Lésions des Capsules Surrénales dans l'infection (*Bulletin de la Société de Biologie*, 1893, page 812).

DECHAMBRE. — Dictionnaire encyclopédique. Article Fer.

GUIEYSSE. — La Capsule Surrénale chez la femelle du cobaye en gestation (*Bulletin de la Société de Biologie*, 8 nov. 1899).

GUILLEMONT. — Teneur en fer du Foie et de la Rate (*Bulletin de la Société de Biologie*, 1897, pages 32, 34).

HUGOUNENQ. — Chimie Physiologique et Pathologique.

LAPICQUE. — Thèse Sciences Naturelles Paris 1894.

LÉPINE. — Sur l'absorption du Fer (*Semaine Médicale*, 27 mai 1897).

MOREAU. — Thèse de Lyon, 1901.

MOREL. — Technique chimique.

OPPENHEIM. — Fonction antitoxique des Capsules Surrénales
(*Thèse de Paris*, 1902).

OPPENHEIM et LOEPER. — Lésions des Capsules Surrénales dans
quelques intoxications expérimentales (*Bulletin de la
Société de Biologie*, 8 février 1902).

RENAUT. — Capsules Surrénales (*Traité d'Histologie*, Tome II,
fascicule II).

RICHEL. — Dictionnaire de Physiologie. Articles Fer, Fèces, Foie.

